

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/715</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 98/53833</b> <b>(43) Date de publication internationale: 3 décembre 1998 (03.12.98)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR98/01034 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 25 mai 1998 (25.05.98) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 97/06550 28 mai 1997 (28.05.97) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymon Aron, F-92160 Antony (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> STUTZMANN, Jean-Marie [FR/FR]; 9, rue de l'Arche, F-94440 Villecresnes (FR). UZAN, André [FR/FR]; 35, avenue Victor Hugo, F-75116 Paris (FR). WAHL, Florence [FR/FR]; Chez M. Karoby, 5, rue de l'Ave Maria, F-75004 Paris (FR). <b>(74) Mandataire:</b> MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> USE OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS FOR PREVENTING AND TREATING CENTRAL NERVOUS SYSTEM TRAUMA <b>(54) Titre:</b> UTILISATION DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE POUR LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DU TRAUMA DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns the use of low-molecular-weight heparins for preventing and treating central nervous system trauma, in particular spinal, cranial or craniospinal trauma.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>Utilisation des héparines de bas poids moléculaire pour la prévention et le traitement du trauma du système nerveux central et notamment du traumatisme spinal, crânien ou crânio-spinal.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATION DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE  
POUR LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DU TRAUMA  
DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

La présente invention concerne l'utilisation des héparines de bas poids  
5 moléculaire pour la prévention et le traitement du trauma du système nerveux  
central et notamment du traumatisme spinal, crânien ou crânio-spinal.

L'invention concerne également l'utilisation des héparines de bas poids  
moléculaire pour la préparation d'un médicament utile pour la prévention et  
le traitement du trauma du système nerveux central et notamment du  
10 traumatisme spinal, crânien ou crânio-spinal.

L'héparine standard est un polysaccharide sulfaté de poids moléculaire  
moyen de 12000-15000 daltons isolé des muqueuses intestinales de boeuf,  
de mouton et de porc. L'héparine est utilisée cliniquement pour la prévention  
et le traitement des désordres thromboemboliques mais cause parfois des  
15 hémorragies.

Depuis une dizaine d'années, l'héparine est progressivement remplacée par  
les héparines de bas poids moléculaire qui ne présentent plus ou à un degré  
moindre l'inconvénient de faire saigner et ne nécessitent plus qu'une  
injection par jour au lieu de 2 à 3 injections par jour pour l'héparine standard.  
20 Ces héparines de bas poids moléculaire sont préparées notamment par  
fractionnement, dépolymérisation contrôlée de l'héparine ou par synthèse  
chimique. Elles présentent un rapport activité anti Xa/activité anti IIa  
supérieur à 2.

Il a maintenant été trouvé que les héparines de bas poids moléculaire  
25 réduisent la taille du trauma du système nerveux central et notamment du  
traumatisme spinal, crânien ou crânio-spinal.

Les traumatismes du système nerveux central (trauma SNC ou neurotrauma) concernent le trauma du cerveau (trauma cérébral) et les trauma de la moelle épinière (trauma médullaire). Ils sont la conséquence d'un choc au niveau du système nerveux central (accident de voiture, moto, ski, piscine..) souvent  
5 mais pas toujours accompagnés de fractures. Les conséquences de ces trauma sont des désordres neurologiques tels que épilepsie, altération de la conscience, problèmes moteur, amnésie, agressivité et déficit psychoaffectif.

Selon l'invention, on utilise de préférence une héparine de bas poids  
10 moléculaire ayant un poids moléculaire moyen compris entre 1000 et 10000 daltons, notamment entre 1500 et 6000 daltons et, en particulier, entre 4000 et 5000 daltons.

Elles peuvent être préparées par différents procédés à partir de l'héparine :

- fractionnement au moyen de solvants (FR2440376, US 4692435),
- 15 - fractionnement sur résine anionique (FR2453875),
- gel filtration (BARROWCLIFFE, Thromb. Res. 12, 27-36 (1977),
- Chromatographie d'affinité (US4401758),
- dépolymérisation contrôlée au moyen d'un agent chimique : acide nitreux (EP14184, EP37319, EP76279, EP623629, FR2503714, US4804652;  
20 WO813276),  $\beta$  élimination à partir d'un ester de l'héparine (EP40144, US5389618), périodate (EP287477), borohydrure de sodium (EP347588, EP380943), acide ascorbique (US 4533549); peroxyde d'hydrogène (US4629699, US4791195), hydroxyde d'ammonium quaternaire à partir d'un sel d'ammonium quaternaire d'héparine (US4981955), hydroxyde de métal  
25 alcalin (EP380943, EP347588) ou par voie enzymatique (EP64452,

US4396762, EP244235, EP244236; US 4826827; US 3766167); au moyen d'irradiation (EP 269981).

Certaines peuvent également être préparées par synthèse chimique (US4801583, US4818816, EP165134, EP84999, FR2535306)

- 5 Parmi ces héparines de bas poids moléculaire, on peut citer plus particulièrement l'énoxaparine (DCI) commercialisée par RHONE-POULENC RORER, la nadroparine (DCI) commercialisée par SANOFI, la parnaparine (DCI) commercialisée par OPOCRIN-ALFA, la reviparine (DCI) commercialisée par KNOLL, la daltéparine (DCI) commercialisée par KABI  
10 PHARMACIA, la tinzaparine (DCI) commercialisée par NOVO NORDISK, la danaparoïde (DCI) commercialisée par ORGANON, l'ardeparine (DCI) développée par WYETH AYERST, la certoparine (DCI) commercialisée par SANDOZ et les produits en étude tels que le CY222 de SANOFI-CHOAY (Thromb. Haemostasis, 58 (1), 553 (1987)), le SR90107/ORG31540 de  
15 SANOFI-ORGANON (Thrombosis and Haemostasis, 74, 1468-1473 (1995)).

Préférentiellement, les héparines de bas poids moléculaire sont constituées d'oligosaccharides ayant un acide 2-O-sulfo-4-énopyranosuronique à l'une de leurs extrémités.

- 20 Une héparine de bas poids moléculaire particulièrement avantageuse est obtenue par dépolymérisation d'un ester de l'héparine au moyen d'une base telle que la soude.

- L'effet des héparines de bas poids moléculaire sur le trauma du système nerveux central est démontré chez le rat sur le trauma induit selon la technique suivante : des rats mâles Sprague-Dawley (Charles River France)  
25 pesant 280-300 g (13 pour le groupe témoin et 13 pour le groupe traité) sont anesthésiés à l'halothane (1,5%) dans un mélange N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (70/30) et placés en contention stéréotaxique. L'épicrâne est incisé et un trou est effectué au

- moyen d'une perceuse dentée au niveau du cortex pariétal droit (coordonnées : 3,5 mm antérieur à 6 mm au-dessus de la ligne interaurale). Un tube de polyéthylène de 3 mm de diamètre intérieur est placé sur la dure mère, fixé dans la cavité crânienne avec du ciment dentaire et relié à une
- 5 valve solénoïde (Danfoss Evsi 24V, 15W). La dure mère est gardée intacte. La valve est reliée à une pompe HPLC (Walters 590). Le système est rempli d'eau stérile et quand la pompe a atteint une pression de 3,8 à 4 bar, la percussion fluide de sévérité modérée (1,6-1,8 bar) est induite par une brève
- 10 ouverture (20 ms) de la valve. Le tube est ensuite retiré, l'incision suturée et les animaux sont remis dans leur cage dans une pièce chauffée à 26-28°C.

Les héparines de bas poids moléculaire dissoutes dans une solution saline (NaCl 0,9%) sont administrées de la manière suivante :

- 2 heures après la lésion : 0,5mg/kg/5ml IV bolus,
- 2 heures 15 minutes après la lésion : 1mg/kg/5ml SC,
- 15 6 heures après la lésion : 1mg/kg/5ml SC,
- 24 heures après la lésion : 1mg/kg/5ml SC et
- 30 heures après la lésion : 1mg/kg/5ml SC.

Au groupe témoin on administre 5ml/kg d'une solution saline (NaCl 0,9%) dans les mêmes conditions.

- 20 Les animaux sont sacrifiés une semaine après le trauma et la taille du trauma est évaluée histologiquement. Des sections coronales sont colorées avec un mélange hématoxylin/éosine et les aires du trauma sont mesurées avec un analyseur d'image.

- Dans ce test, les héparines de bas poids moléculaire réduisent d'au moins
- 25 40% la taille du trauma cérébral.

L'énoxaparine (LOVENOX<sup>R</sup>) réduit de 50% la taille du trauma cérébral.

Les médicaments sont constitués par un sel (sodium ou calcium de préférence) d'une héparine de bas poids moléculaire sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit  
5 pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie intraveineuse, sous-cutanée, orale, rectale, topique ou pulmonaire (inhalation).

Les compositions stériles pour administration intraveineuse ou sous-cutanée,  
10 sont généralement des solutions aqueuses. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation. Elles  
15 peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou  
20 des granulés. Dans ces compositions, le principe actif est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un agent  
25 favorisant l'absorption orale, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que  
30 l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces

compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- 5 Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylène-glycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

- 10 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 0,2 mg et 4 mg par kg par jour par voie sous-cutanée soit 14 à 280 mg par jour pour un adulte.

- 15 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

- 20 La présente invention concerne également la méthode de prévention ou de traitement du trauma du système nerveux central et notamment du traumatisme spinal, crânien ou crânio-spinal chez l'homme comprenant l'administration d'une quantité efficace d'une héparine de bas poids moléculaire.



## REVENDEICATIONS

- 1 - Utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire pour la préparation d'un médicament utile pour la prévention et le traitement du trauma du système nerveux central.
- 5 2 - Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement du trauma spinal.
- 3 - Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement du trauma crânien
- 4 - Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement du  
10 trauma crânio-spinal
- 5 - Utilisation selon la revendication 1 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire a un poids moléculaire moyen compris entre 1000 et 10000 daltons.
- 6 - Utilisation selon la revendication 1 pour laquelle l'héparine de bas poids  
15 moléculaire a un poids moléculaire moyen compris entre 1500 et 6000 daltons.
- 7 - Utilisation selon la revendication 1 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire a un poids moléculaire moyen compris entre 4000 et 5000 daltons.
- 20 8 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est constituée d'oligosaccharides ayant un acide 2-O-sulfo-4-énopyranosuronique à l'une de leurs extrémités.
- 9 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est obtenue par dépolymérisation d'un ester de  
25 l'héparine au moyen d'une base.

- 10 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est l'énoxaparine (DCI).
- 11 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire la nadroparine (DCI).
- 5 12 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est la parnaparine (DCI).
- 13 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est la reviparine (DCI).
- 14 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine  
10 de bas poids moléculaire est la daltéparine (DCI).
- 15 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est la tinzaparine (DCI).
- 16 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est la danaparoïde (DCI).
- 15 17 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est l'ardeparine (DCI).
- 18 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est la certoparine (DCI).
- 19 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine  
20 de bas poids moléculaire est le CY222.
- 20 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle l'héparine de bas poids moléculaire est le SR90107/ORG31540.